



Interactions médicamenteuses dans le traitement de la douleur

H. Chtioui, E. Tamchès

L'association de plusieurs substances est parfois nécessaire pour un traitement efficace de la douleur. L'administration concomitante de plusieurs molécules expose donc, comme lors de tout traitement, au risque d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent être souhaitées et recherchées (lorsque l'on vise un effet additif ou une synergie entre plusieurs traitements) ou non désirées, provoquant la survenue d'effets indésirables ou la perte d'efficacité des traitements prescrits. L'importance de ces interactions et leur traduction clinique dépend bien sûr des substances concernées mais aussi de la prédisposition individuelle de chaque patient, les polymorphismes génétiques dans le métabolisme ou le transport de ces médicaments ainsi que les pathologies sous-jacentes y jouant un rôle non négligeable.

Les interactions médicamenteuses peuvent être pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. Les interactions pharmacocinétiques modifient les taux plasmatiques des médicaments concernés. Elles touchent donc les étapes de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et/ou de l'élimination des antalgiques. Les interactions pharmacodynamiques modulent l'effet du traitement

antalgique, du fait de son association à un autre traitement.

Le champ de ces interactions est vaste et chaque molécule possède un profil d'interaction spécifique. L'étude d'exemples concrets, en fonction des paliers recommandés par l'OMS, permettra d'aborder cette question, sans viser toutefois à être exhaustif.

Editorial

Bien que les interactions médicamenteuses dans le traitement de la douleur soient fréquentes, peu de données sont connues. L'administration concomitante de plusieurs médicaments requiert donc une étroite collaboration entre le patient et le spécialiste afin d'éviter des complications dues au traitement. Souvent la consultation d'un centre spécialisé de pharmacologie clinique peut être propice dans des cas d'incertitude.

Déborah Prisi

Rédactrice

Palier 1 : Analgésiques non-opioïdes

Cas 1 :

Une patiente âgée de 42 ans connue pour des épisodes récidivants de céphalées est efficacement traitée par la prise ponctuelle de 500mg de paracétamol qui la soulage habituellement dans les 30 min. Depuis trois jours elle reçoit un traitement de scopolamine pour des dysménorrhées. Des céphalées survenues concomitamment n'ont pas été soulagées rapidement par la prise de paracétamol ; une nouvelle dose de paracétamol, prise une heure après la première, apporte enfin le soulagement attendu.

Le paracétamol est l'analgésique de choix pour le palier 1. Son absorption est rapide et presque complète et se fait par pinocytose

Sommaire

Interactions médicamenteuses dans le traitement de la douleur	1
Palier 1 : Analgésiques non-opioïdes	1
Palier 2 : Analgésiques opioïdes faibles	2
Palier 3 : Analgésiques opioïdes forts	2
Conclusion	3
Pharmanews	4

sur un tube digestif fonctionnel. La vitesse d'absorption est cependant étroitement corrélée à la rapidité de la vidange gastrique. Chez cette patiente, la scopolamine, par son action spasmolytique sur le muscle lisse du tube digestif, ralentit cette vidange, allonge le temps d'absorption et réduit le pic de concentration du paracétamol.

Outre les interactions au niveau de l'absorption, le paracétamol peut être la cible d'autres interactions médicamenteuses. Les traitements concomitants capables d'inhiber les réactions de conjugaison ou d'induire certains cytochromes du système P450 (CYP2E1, 1A2 ou 3A4) peuvent activer la production du métabolite toxique du paracétamol. Les patients sont ainsi exposés à un risque d'hépatotoxicité.

L'aspirine et l'ibuprofène (et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens - AINS) constituent également des traitements du palier 1. Leur administration simultanée peut cependant entraîner des conséquences non sur l'antalgie mais sur l'hémostase [1]. L'aspirine, inhibitrice irréversible de la cyclo-oxygénase, peut être prescrite pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires. L'ibuprofène est lui, un inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase. Si l'ibuprofène est pris simultanément ou avant l'aspirine, il occupera les sites de fixation à la cyclo-oxygénase et empêchera l'aspirine de les atteindre. L'aspirine, dont la demi-vie est courte, sera rapidement éliminée de l'organisme sans avoir pu produire ses effets. Il convient donc de séparer les prises de ces deux traitements et d'administrer l'aspirine en premier s'ils doivent être prescrits chez le même patient. Une règle simple est ainsi de séparer d'au moins deux heures l'administration d'aspirine de celle d'un AINS.

Certains antiépileptiques possèdent une indication dans le traitement de la douleur [2]. Or l'aspirine peut potentialiser l'effet des barbituriques et augmenter les concentrations plasmatiques de la phénytoïne et du valproate. L'aspirine peut déplacer le valproate de ses liaisons protéiques et ralentir son métabolisme.

Palier 2 : Analgésiques opioïdes faibles

Les traitements proposés pour le palier 2 de l'OMS sont les analgésiques opioïdes faibles, du type tramadol ou codéine.

Cas 2 :

Un patient âgé de 48 ans est traité pour des lombalgies chroniques invalidantes par tramadol. L'apparition de symptômes dépressifs discrets motive l'introduction de fluoxétine. Quelques jours plus tard, il développe une agitation, devient confus et manifeste une rigidité des membres avec hyperréflexie.

L'administration de deux substances capables d'inhiber la recapture de la sérotonine, associée à un ralentissement du métabolisme du tramadol par la fluoxétine, a provoqué chez ce patient l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. La fluoxétine inhibe plusieurs enzymes du système des cytochromes P450 [3]. Elle augmente les concentrations de tramadol et réduit la production de son métabolite actif. Le risque de syndrome sérotoninergique existe aussi lors de combinaisons avec les antidépresseurs tricycliques.

Cas 3 :

Un patient de 76 ans sous traitement chronique d'AINS pour des arthralgies reçoit de la clarithromycine et de la codéine pour une infection des voies respiratoires. Quelques jours plus tard, sa famille le trouve avec un état de conscience altéré et une gêne respiratoire. Hospitalisé, de la naloxone lui est administrée qui provoque une amélioration rapide et significative de son état clinique.

La codéine est métabolisée par le CYP3A4 et 2D6, cette dernière voie conduisant à la formation de morphine et de ses métabolites (tel le morphine-6-glucuronide) [4]. Chez ce patient, le métabolisme par la voie du CYP3A4 a été inhibé par la clarithromycine. Morphine et métabolites se sont accumulés en raison d'une élimination ralentie par une fonction rénale altérée par la prise chronique d'AINS.

Le métabolisme et l'élimination du tramadol et de la codéine sont des cibles de choix

pour les interactions médicamenteuses. L'efficacité de ces substances dans le traitement de la douleur dépend en partie de la voie du CYP2D6 ; le polymorphisme génétique de cet enzyme est donc capable de moduler la réponse antalgique à ces substances [4]. En effet, entre 8 et 10% de la population ne transforme pas la codéine en morphine par déficit constitutionnel en ce cytochrome, expliquant certaines réponses antalgiques modérées à ce traitement.

Palier 3 : Analgésiques opioïdes forts

Les analgésiques narcotiques tels que la morphine sont habituellement réservés pour le palier 3 de l'OMS. Plusieurs substances peuvent moduler les effets de la morphine [3]. L'association de la morphine à des neuroleptiques ou des myorelaxants, par exemple, est capable de renforcer l'effet dépresseur respiratoire. Lors de la combinaison d'opioïdes, de nombreuses interactions sont possibles. Si une potentialisation des effets des opioïdes (et donc de leurs effets indésirables) est évoquée par plusieurs auteurs lors de leur administration concomitante, certaines associations risquent au contraire d'entraîner une perte d'effet, voire une symptomatologie de sevrage (ex. : buprénorphine, pentazocine ...).

Cas 4 :

Un patient diabétique de 65 ans est traité depuis plusieurs mois par de la morphine retard p.o. pour des douleurs neuropathiques des membres inférieurs. Une récente exacerbation de la symptomatologie a motivé l'adjonction de buprénorphine. Dès les premières prises une recrudescence des douleurs est notée, avec une diminution de l'efficacité de la morphine et une symptomatologie de sueurs, crampes abdominales et agitation.

Bien qu'elle soit généralement admise qu'à faible posologie la buprénorphine se comporte comme un agoniste complet, elle est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste kappa. De par sa forte affinité pour le récepteur μ , la buprénorphine est capable de déplacer la morphine de sa liaison au récepteur et sa fixation à ce dernier n'of-

frira qu'un effet partiel comparé à celui de la morphine, d'où la baisse d'efficacité du traitement et l'apparition d'une symptomatologie de sevrage [5,6].

D'autres combinaisons d'opioïdes semblent produire plutôt une potentialisation de leurs effets, avec comme corollaire un possible accroissement de leurs effets indésirables. L'utilisation de voies d'administration différentes a, selon certains auteurs, un effet bénéfique [7]. Ainsi :

- L'utilisation de morphine en PCA en association avec la dihydrocodéine a pu permettre de réduire les besoins en morphine [7].
- L'administration de fentanyl en application transdermique permettrait de réduire les besoins en morphine après hystérectomie, sans retentissement négatif sur la sédation lors d'administration de faibles posologies [8,9].
- L'adjonction d'alfentanyl à la morphine en PCA permet d'accélérer l'instauration de l'analgésie en post-opératoire, sans augmentation significative des effets indésirables [7]. Il en est de même avec l'association épidurale sulfentanyl/morphine ou lors de l'administration épidurale de fentanyl combinée à une PCA de morphine i.v. Le fentanyl p.o. est en revanche sans effet sur les besoins en morphine (PCA) [7].

L'association à la morphine de naloxone à faible dose, ou d'autres antagonistes opioïdes, augmente, selon certains auteurs, l'effet des opioïdes et diminue l'effet de tolérance et les effets indésirables [10]. Ceci résulterait du blocage de l'action excitatrice des opioïdes par les antagonistes qui, administrés à faible dose, ne bloqueraient pas l'effet analgésique des opioïdes [7,11,12].

Les récepteurs adrénérgiques sont également capables de moduler la réponse à la douleur [7,13]. L'administration systémique ou épidurale de clonidine résulte en une augmentation de l'effet analgésique des opioïdes, en particulier lors d'association à de la morphine ou à du fentanyl en PCA [14].

Certains auteurs rapportent même une réduction de 37% des besoins de morphine en post-opératoire lorsque la clonidine est administrée p.o. en pré-opératoire. Ces effets n'ont cependant pas été observés de façon systématique [15].

Les canaux ioniques N-méthyl-D-aspartate jouent un rôle dans la réponse à la douleur, en particulier lors de douleurs neuropathiques [16,17]. La kétamine est une substance capable de prévenir l'ouverture de ces canaux lors de stimulations douloureuses intenses et prolongées. Son association aux opioïdes pour le traitement de douleurs neuropathiques résulte en une potentialisation des effets de ces derniers. Cependant certaines études chez les patients âgés montrent un accroissement des effets indésirables (cauchemars, troubles neuro-psychiques) sans bénéfice en termes d'analgésie [17].

D'autres opioïdes narcotiques sont également de grands pourvoyeurs d'interactions. Le métabolisme de la méthadone par exemple est extrêmement sensible aux inductions et inhibitions enzymatiques [18]. De plus, la méthadone est fortement liée aux protéines plasmatiques (α 1-glycoprotéine acide). Certaines substances, comme les antidépresseurs tricycliques, peuvent entrer en compétition avec la méthadone et la déplacer de ses liaisons protéiques. L'association déplacement de la liaison protéique et inhibition du métabolisme est particulièrement problématique, l'augmentation des taux libres exposant au risque d'allongement du QT et de torsades de pointe [19].

D'autres classes médicamenteuses utilisées dans le traitement de la douleur sont également concernées par les interactions (SSRI, neuroleptiques, cannabinoïdes, antihistaminiques, anticholinergiques, etc.). Les antiépileptiques sont par exemple de grands pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses, par leurs effets inducteurs (carbamazépine, phénytoïne) ou inhibiteurs (valproate) sur le système des cytochromes P450 [2].

Outre les situations où plusieurs traitements à visée antalgique sont administrés de façon

concomitante, des interactions sont possibles entre un traitement de la douleur et tout autre traitement simultanément prescrit dans une autre indication (anticoagulants, antihypertenseurs, antidiabétiques, hypolipémiants, etc.). De nombreuses substances agissent sur les transporteurs ou les enzymes impliqués dans le métabolisme des médicaments. Ces interactions sont donc susceptibles de modifier les taux plasmatiques ou la pharmacodynamie de l'une ou l'autre des substances. Le risque de survenue d'effets indésirables augmente avec le nombre de molécules prescrites. Le champ de ces interactions est extrêmement vaste et dépasse l'objectif de cet article.

Conclusion

Les interactions médicamenteuses dans le traitement de la douleur sont fréquentes mais les données de la littérature sont encore limitées. Des études restent nécessaires pour confirmer certains résultats, notamment en ce qui concerne les combinaisons d'opioïdes. L'administration concomitante de plusieurs antalgiques augmente le risque d'interactions et de survenue d'effets indésirables. Lorsque de telles associations sont nécessaires, l'information des patients et leur surveillance sont de rigueur afin de détecter précocement les problèmes. La consultation d'un centre spécialisé de pharmacologie clinique peut aider les prescripteurs à identifier les combinaisons potentiellement bénéfiques au soulagement de la douleur du patient (effets additifs ou synergiques) mais surtout celles à risque. Avec pour objectif de proposer aux patients une thérapie individualisée adaptée à leurs pathologies et à leurs prédispositions génétiques lorsque celles-ci sont connues.

Tout effet inattendu lors d'un traitement associant plusieurs médicaments doit faire penser - suggérer - une interaction médicamenteuse.

Réunion annuelle commune
 Société Suisse pour l'Etude de la Douleur
 SSED
 Société Suisse pour l'étude des Céphalées
 SSC

19-20 novembre 2009
 BEA bern expo AG, Berne
www.imk.ch/sgss-skg2009

Bibliographie :

- Gaziano JM, Gibson CM. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *Am J Cardiol*. 2006;97(9A):23-9
- Lordos EF, Trombert V, Vogt N, Perrenoud JJ. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain: drug-to-drug interaction in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):181-2
- Erjavec MK, Coda BA, Nguyen Q, et al. Morphine-fluoxetine interactions in healthy volunteers: analgesia and side effects. *J Clin Pharmacol* 2000; 40 (11): 1286-95
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-2831
- Morgan D, Cook CD, Smith MA, Picker MJ. An examination of the interactions between the antinociceptive effects of morphine and various μ -opioids: the role of intrinsic efficacy and stimulus intensity. *Anesth Analg*. 1999;88(2):407-13
- Saidak Z, Blake-Palmer K, Hay DL, Northup JK, Glass M. Differential activation of G-proteins by μ -opioid receptor agonists. *Br J Pharmacol*. 2006;147(6):671-80
- Lotsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G. Drug interactions with patient-controlled analgesia. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(1):31-57
- Broome IJ, Wright BM, Bower S, et al. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995; 50 (4): 300-3
- Sandler AN, Baxter AD, Katz J, et al. A double-blind, placebo controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. *Analgic, respiratory, and pharmacokinetic effects*. *Anesthesiology* 1994; 81 (5): 1169-80
- Shen KF, Crain SM. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res* 1997; 757 (2): 176-90
- Gahwiler BH. Excitatory action of opioid peptides and opiates on cultured hippocampal pyramidal cells. *Brain Res* 1980; 194 (1): 193-203
- Crain SM, Shen KF. Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92 (23): 10540-4
- Park J, Forrest J, Kolesar R, et al. Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. *Can J Anaesth* 1996; 43 (9): 900-6
- Fogarty DJ, Carabine UA, Milligan KR. Comparison of the analgesic effects of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anaesthesia in patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth* 1993; 71 (5): 661-4
- De Kock M, Lavandhomme P, Scholtes JL. Intraoperative and postoperative analgesia using intravenous opioid, clonidine and lignocaine. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22 (1): 15-21
- Fischer BD, Dykstra LA. Interactions between an N-methyl-D-aspartate antagonist and low-efficacy opioid receptor agonists in assays of schedule-controlled responding and thermal nociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(3):1300-6
- Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, et al. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993; 48 (2): 124-7
- Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med*. 2008;9(3):315-44
- Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokhar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(5):719-28

Pharmanews

Pfizer Suisse SA

Nouvelles données : LYRICA réduit les douleurs neuropathiques périphériques post-traumatiques de façon significative

Résultats-clés

Selon les nouvelles données présentées lors de la réunion annuelle de l'Académie Américaine de Neurologie, les patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques post-traumatiques et traités par Lyrica® (prégabaline) présentent une réduction des douleurs significative par rapport aux patients recevant un placebo. Les données présentées montrent également que les patients traités par Lyrica ont éprouvé moins de douleurs interférant avec le sommeil et que dans l'ensemble, ils se sentaient significativement mieux à la fin de l'étude par comparaison avec les patients recevant un placebo.

À propos de l'étude

Étude Lyrica multicentrique, menée en double aveugle, contrôlée contre placebo, portant sur 254 patients adultes randomisés atteints de douleurs neuropathiques périphériques recevant une dose flexible de 150 mg à 600 mg de Lyrica par jour durant quatre semaines visant à l'optimisation de la dose, suivie d'une posologie fixe durant quatre semaines. L'étude a été menée dans 60 centres au Canada et en Europe. La dose moyenne de Lyrica était de 326 mg par jour.

Tous les textes publiés sous la rubrique Pharmanews sont des affirmations émanant de l'industrie

Impressum

Comité de rédaction : Pr A. Borgeat, Zurich ; Pr U. W. Buettner, Aarau ; Dr M. Felder, PD, Zurich ; Pr P. Keel, Bâle ; Pr S. Palla, médecine dentaire, Zurich ; rédactrice responsable : D. Prisi, IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Bâle

Les noms de marque peuvent être protégés par le droit des marques, même si l'indication correspondante devait faire défaut. Aucune garantie n'est donnée en ce qui concerne les indications relatives à la posologie et à l'administration de médicaments.

Publication en collaboration avec la Société suisse pour l'étude de la douleur. Editeur : Dr Christian Jäggi, IMK, Bâle ; Edition : IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle ; tél. : 061/271 35 51 ; fax : 061/271 33 38 ; e-mail : dolor@imk.ch ; www.dolor.ch

Parution trimestrielle
 ISSN 1422-0601 © IMK

Avec l'aimable soutien de



Les sponsors n'exercent aucune influence sur le contenu de la publication. Ils peuvent faire paraître de brefs communiqués sous la rubrique Pharmanews.